

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 3530798 A1

②1 Aktenzeichen: P 35 30 798.6
②2 Anmeldetag: 29. 8. 85
②3 Offenlegungstag: 5. 3. 87

⑤1 Int. Cl. 4:
C 07 D 309/30

C 07 D 309/10
C 07 F 7/18
A 61 K 31/35
A 61 K 31/085

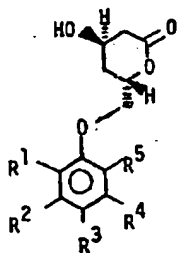
DE 3530798 A1

⑦1 Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:
Wess, Günther, Dr., 6455 Erlensee, DE; Granzer,
Ernold, Dr.med. Dr.rer.nat., 6233 Kelkheim, DE; Beck,
Gerhard, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Lau,
Hans-Hermann, Dr., 6232 Bad Soden, DE

⑤4 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Arzneimittel, pharmazeutische Präparate und Zwischenprodukte

6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der
Formel I



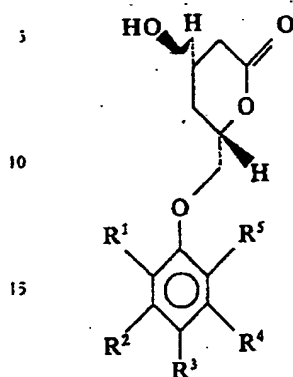
worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die angegebenen Bedeutungen haben sowie die entsprechenden offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze und Ester, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, ihre Verwendung als Arzneimittel und pharmazeutische Präparate werden beschrieben. Außerdem werden neue Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I beschrieben.

BEST AVAILABLE COPY

DE 3530798 A1

Patentansprüche

1. 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der allgemeinen Formel I



(I)

worin

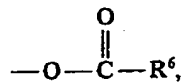
R^1 und R^5 gleich oder verschieden sind und a) Wasserstoff oder Halogen, b) Cycloalkyl mit 4–8 C-Atomen oder einen Phenylrest, der im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1–4 C-Atomen oder c) einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die Alkyl- bzw. Alkenylreste ihrerseits 1–3-fach substituiert sein können mit

α) geradkettigen oder verzweigten Alkoxyresten mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkoxyresten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettig oder verzweigten Alkenyloxy- oder Alkinyloxyresten mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen.

β) Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, unsubstituierten Phenyl-, α- oder β-Thienylresten, oder Phenyl-, α- oder β-Thienylresten, welche ihrerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert sind mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen.

γ) unsubstituierten Phenoxy-, Benzyloxy-, α- oder β-Thienyloxyresten, oder Phenoxy-, Benzyloxy-, α- oder β-Thienyloxyresten, welche ihrerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert sind mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

γ) der Gruppe

wobei R^6 bedeutet:

einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder einen Cycloalkyl oder Cycloalkenylrest mit jeweils 3–8 C-Atomen, oder einen unsubstituierten Phenylrest oder einen Phenylrest, welcher seinerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, oder einen 3-Pyridylrest,

R^2 und R^4 , gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen, Halogen oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen bedeuten, und

R^3 Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen ist, sowie die entsprechenden offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze mit Basen und deren pharmakologisch verträgliche Ester.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

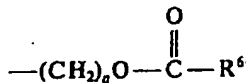
R^1 und R^5 , beide gleich oder verschieden sind und

a) Wasserstoff oder Halogen,

b) Cycloalkyl mit 5 bis 6 C-Atomen, Phenyl, das im Kern 1–3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1–4 C-Atomen, oder

c) 1. geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- bzw. Alkenylrest seinerseits 1–2-fach substituiert sein kann mit Phenylresten, die ihrerseits im Kern 1 bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen,

2. geradkettiges, mit $O-COR^6$ substituiertes Alkyl der Formel



worin $n = 1$ bis 3 und R^6 einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 6 C-Atomen, oder einen Phenylrest, welcher seinerseits im Kern 1–3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4

C-Atomen, bedeutet,
3. geradkettiges mit OR⁷ substituiertes Alkyl der Formel



worin $n = 1$ bis 3 und R⁷ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 6 C-Atomen, oder einen Phenylrest oder Benzylrest, welche ihrerseits im aromatischen Kern 1-3-fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, bedeutet, darstellen

R² und R⁴ Wasserstoff und

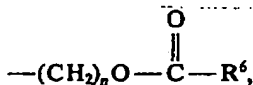
R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Propenyl, Allyl Fluor oder Chlor bedeuten.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

R¹ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

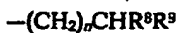
1) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl, 1-Propenyl, Isopropenyl, Isopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

2) die Gruppe



mit $n = 1 - 3$, wobei R⁶ bedeutet: Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Phenyl oder im Kern 1- bis 3-fach substituiertes Phenyl mit Halogen, Methyl oder Methoxy, oder

3) die Gruppe $-(CH_2)_nOR^7$, mit $n = 1$ bis 3, wobei R⁷ bedeutet: Wasserstoff, Methyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen, Cyclopentyl, Cyclohexyl; Phenyl oder Benzyl, wobei die aromatischen Kerne 1-3-fach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, oder

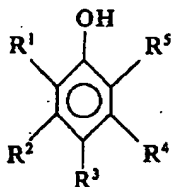


worin $n = 0$ bis 2 ist und R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei die aromatischen Kerne 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy, bedeuten, darstellen.

R² und R⁴ Wasserstoff und

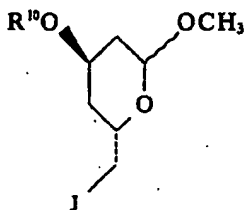
R³ Wasserstoff, Methyl, Chlor, Fluor bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man a) entsprechend substituierte Phenolen der Formel II,



(II)

worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die angegebenen Bedeutungen haben, mit dem chiralen Jodid der Formel III

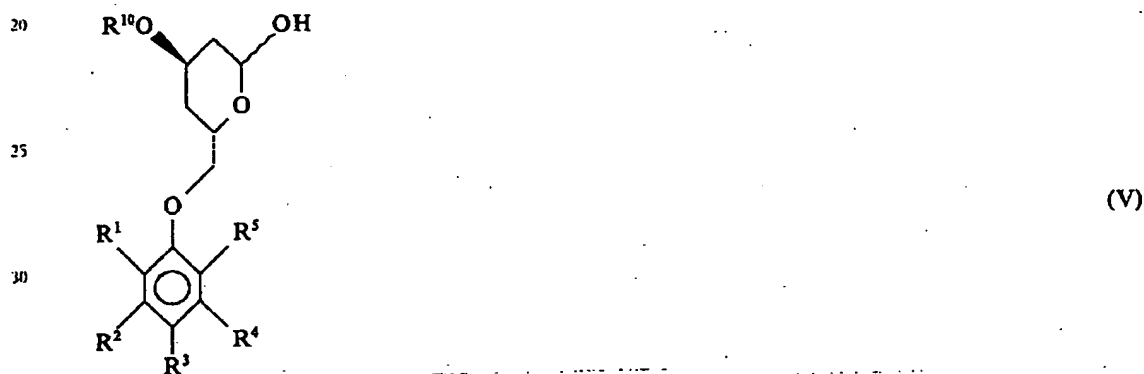


(III)

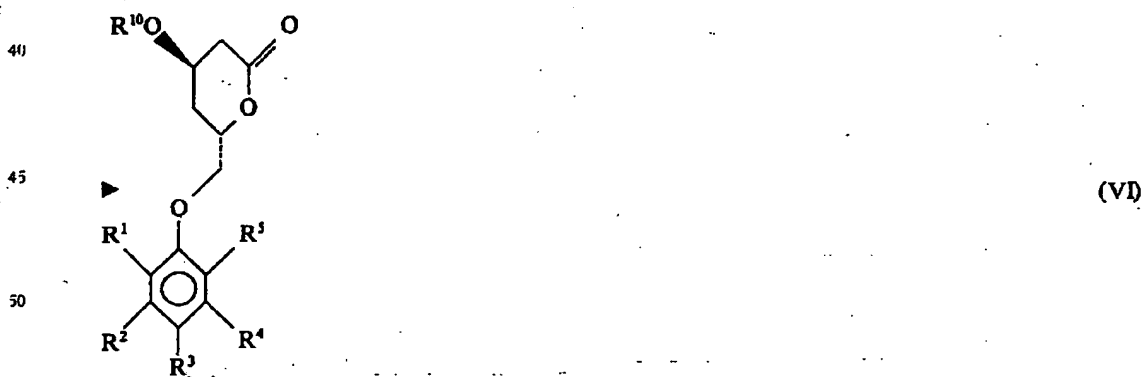
worin R¹⁰ eine gegen Basen und schwache Säuren stabile Schutzgruppe bedeutet, in die Ether der Formel IV



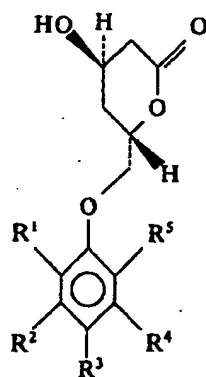
worin R¹ bis R⁵ die zu Formel I und R¹⁰ die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, überführt
b) die Ether der Formel IV zu den entsprechenden Halbacetalen der Formel V



worin R¹ bis R⁵ und R¹⁰ die zu Formel I bzw. III angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert,
c) die Halbacetale der Formel V zu den entsprechenden Lactonen der Formel VI

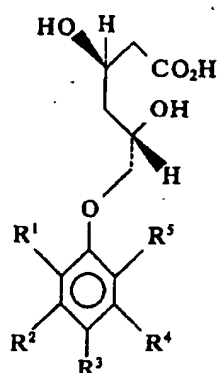


worin R¹ bis R⁵ die zu Formel I und R¹⁰ die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, oxidiert und
d) die geschützten Hydroxylaktone der Formel VI in die 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der Formel I



(I)

überführt, gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in die entsprechenden offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren der Formel VII



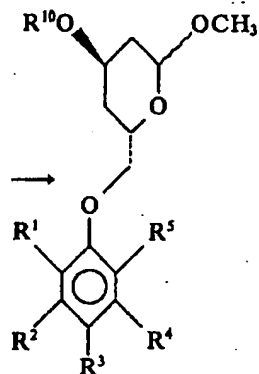
(VII)

deren Salze oder deren Ester überführt, gegebenenfalls erhaltene Salze oder Ester in die freien Dihydroxycarbonsäuren oder gegebenenfalls die freien Carbonsäuren in die Salze oder Ester überführt.

5. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

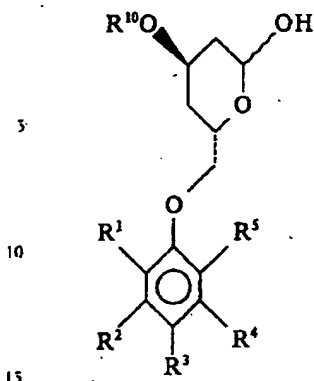
6. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Prophylaxe und Therapie der Hypercholesterinämie

7. Ether der Formel IV



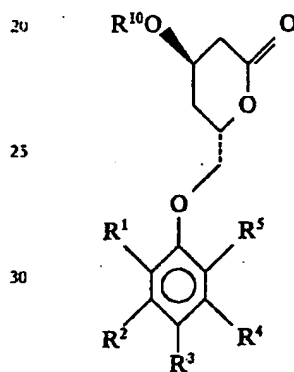
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die zu Formel I und R^{10} die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben

8. Halbacetale der Formel V



worin R¹ bis R⁵ und R¹⁰ die zu Formel I bzw. III angegebenen Bedeutungen haben.

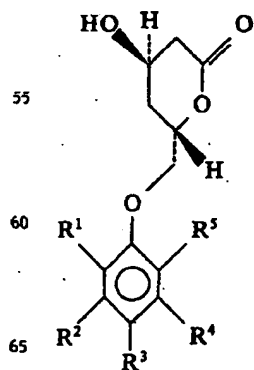
9. Lactone der Formel VI



worin R¹ bis R⁵ die zu Formel I und R¹⁰ die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben.

Beschreibung

40 Das Enzym 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) katalysiert die Bildung von Mevalonsäure aus 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA). Diese Reaktion spielt eine zentrale Rolle bei der Biosynthese des Cholesterins. Derivate der 3-Hydroxy-3-methyl-glutarsäure (HMG) und der Mevalonsäure sind als Hemmer der Cholesterinbiosynthese beschrieben worden (M. R. Boots et al., J. Pharm. Sci. 69, 306 (1980), F. M. Singer et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 270 (1959), H. Feres, Tetrahedron Lett. 24, 3769 (1983)). 3-Hydroxy-3-methyl-glutarsäure selbst zeigt an der Ratte und im Humanversuch signifikante cholesterinsenkende Wirkung (Z. Beg, Experientia 23, 380 (1967), ibid 24, 15 (1968), P. J. Lupien et al., Lancet 1978, 1, 283). Es wurde nun gefunden, daß 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der allgemeinen Formel I bzw. die ihnen entsprechenden Dihydroxycarbonsäuren, deren Salze und Ester Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase sind. Die Erfindung betrifft daher neue 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der allgemeinen Formel I



(I)

worin

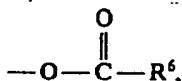
R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und a) Wasserstoff oder Halogen, b) Cycloalkyl mit 4–8 C-Atomen oder einen Phenylrest, der im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1–4 C-Atomen oder c) einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die Alkyl- bzw. Alkenylreste ihrerseits 1–3-fach substituiert sein können mit

α) geradkettigen oder verzweigten Alkoxyresten mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkoxyresten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettig oder verzweigten Alkenyloxy- oder Alkinyloxyresten mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

β) Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, unsubstituierten Phenyl-, α- oder β-Thienylresten, oder Phenyl-, α- oder β-Thienylresten, welche ihrerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert sind mit Halogen, Trifluormethyle und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen,

γ) unsubstituierten Phenoxy-, Benzoyloxy-, α- oder β-Thienyloxyresten, oder Phenoxy-, Benzoyloxy-, α- oder β-Thienyloxyresten, welche ihrerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert sind mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

δ) der Gruppe



wobei R⁶ bedeutet: einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder einen Cycloalkyl oder Cycloalkenylrest mit jeweils 3–8 C-Atomen, oder einen unsubstituierten Phenylrest oder einen Phenylrest, welcher seinerseits im Kern 1- bis 3-fach substituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, oder einen 3-Pyridylrest,

R² und R⁴, gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen, Halogen oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen bedeuten, und

R³ Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen ist, sowie die entsprechenden offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren, deren pharmakologisch verträgliche Salze mit Basen und deren pharmakologisch verträgliche Ester.

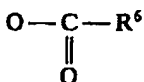
Die Substituenten haben bevorzugt folgende Bedeutungen:

R¹ und R⁵, beide gleich oder verschieden:

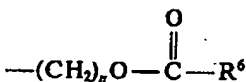
a) Wasserstoff oder Halogen,

b) Cycloalkyl mit 5 bis 6 C-Atomen Phenyl, das im Kern 1–3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit je 1–4 C-Atomen, oder

c) 1. geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl- bzw. Alkenylrest seinerseits 1–2-fach substituiert sein kann mit Phenylresten, die ihrerseits im Kern 1 bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, 2. geradkettiges, mit



substituiertes Alkyl der Formel



worin $n = 1$ bis 3 und R⁶ einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 6 C-Atomen, oder einen Phenylrest, welcher seinerseits im Kern 1–3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, bedeutet, 3. geradkettiges mit OR⁷ substituiertes Alkyl der Formel



worin $n = 1$ bis 3 und R⁷ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 6 C-Atomen, oder einen Phenylrest oder Benzylrest, welche ihrerseits im aromatischen Kern 1–3-fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, bedeutet,

R² und R⁴ Wasserstoff,

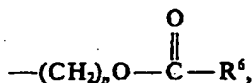
R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Propenyl, Allyl Fluor oder Chlor.

Besonders bevorzugt bedeuten die Substituenten:

R¹ und R⁵, wobei R¹ und R⁵ gleich oder verschieden sind:

1) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl, 1-Propenyl, Isopropenyl, Isopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

2) die Gruppe



- 5 mit $n = 1-3$, wobei R^6 bedeutet: Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Phenyl oder im Kern 1- bis 3-fach substituiertes Phenyl mit Halogen, Methyl oder Methoxy, oder
 3) die Gruppe $-(CH_2)_nOR^7$, mit $n = 1$ bis 3, wobei R^7 bedeutet: Wasserstoff, Methyl, geradkettige oder verzweigten Alkyl oder Alkenyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die aromatischen Kerne 1-3-fach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, oder
 10 4) eine Alkylgruppe der Formel

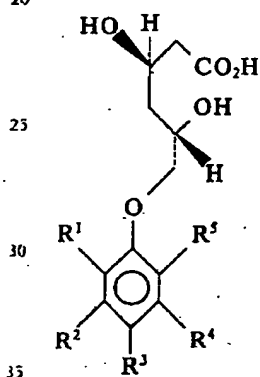


- 15 worin $n = 0$ bis 2 ist und R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei die aromatischen Kerne 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy, bedeuten.

R^2 und R^4 Wasserstoff

R^3 Wasserstoff, Methyl, Chlor, Fluor

Als pharmakologisch verträgliche Salze der Dihydroxycarbonsäuren, welche die Formel VII



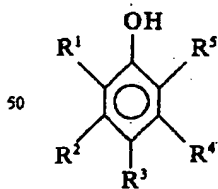
(VII)

worin R^1 bis R^5 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, seien Alkalimetallsalze oder Ammoniumsalze genannt; pharmazeutisch annehmbare Ester sind z. B. Alkylester mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenylester, Benzylester oder auch 2,3-Dihydroxypropylester.

- 40 Die Erfindung betrifft die Enantiomeren mit der in der allgemeinen Formel I angegebenen absoluten Konfiguration 4R, 6S, wobei die offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren VII, deren Ester und Salze die in der allgemeinen Formel VII angegebene absolute Konfiguration 3R, 5S besitzen.

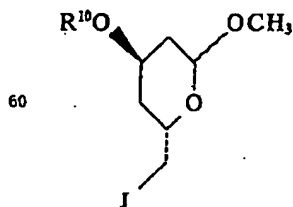
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man:

- 45 a) entsprechend substituierte Phenolen der Formel II,



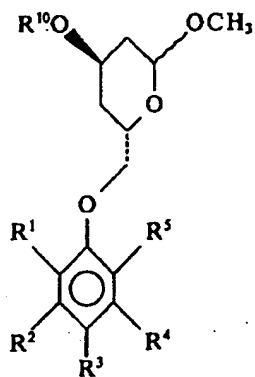
(II)

- 55 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die angegebenen Bedeutungen haben, mit dem chiralen Jodid der Formel III



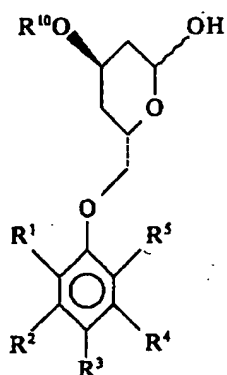
(III)

worin R^{10} eine gegen Basen und schwache Säuren stabile Schutzgruppe bedeutet, z. B. die t-Butyldiphenylsilyl-Gruppe (t-BuPh₂Si), in die Ether der Formel IV



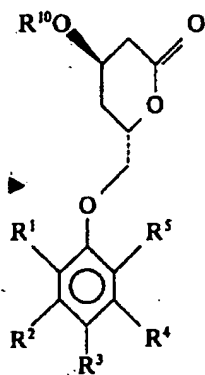
(IV)

worin R^1 bis R^5 die zu Formel I und R^{10} die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, überführt
b) die Ether der Formel IV zu den entsprechenden Halbacetalen der Formel V



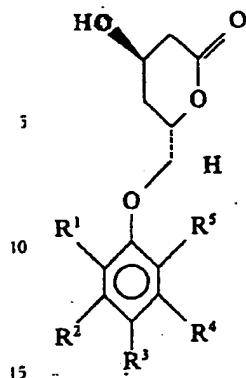
(V)

worin R^1 bis R^5 und R^{10} die zu Formel I bzw. III angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert,
c) die Halbacetale der Formel V zu den entsprechenden Lactonen der Formel VI



(VI)

worin R^1 bis R^5 die zu Formel I und R^{10} die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, oxidiert und
d) die geschützten Hydroxylaktone der Formel VI in die 6-Phenoxymethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one der Formel I



überführt, gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in die entsprechenden offenkettigen Dihydroxycarbonsäuren, deren Salze oder deren Ester überführt, gegebenenfalls erhaltene Salze oder Ester in die freien Dihydroxycarbonsäuren oder gegebenenfalls die freien Carbonsäuren in die Salze oder Ester überführt.

Die Veretherung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV erfolgt z. B. in einem Lösungsmittel in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid unter Verwendung von Kaliumcarbonat bei 50–80°C.

Die Hydrolyse der Acetale IV zu den Halbacetalen V wird zweckmäßig unter wässrig sauren Bedingungen vorgenommen, vorzugsweise mit Essigsäure in Tetrahydrofuran/Wasser-Gemischen, oder auch mit Salzsäure in THF/Wasser oder Trifluoressigsäure bei 0–80°C.

Die Überführung der Halbacetale V in die Laktone VI wird mit Hilfe eines Oxidationsmittels durchgeführt, vorzugsweise mit Chromtrioxid in Pyridin/Methylenchlorid.

Die Abspaltung der *t*-Butyldiphenylsilylgruppe zu den freien Hydroxylaktone I wird vorzugsweise in Acetonitril mit wässrigem Fluorwasserstoff bei 40–60°C oder mit Tetrabutylammoniumfluorid in Eisessig/THF bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur durchgeführt.

Die Hydroxylaktone I werden mit wässrigem Alkali gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Lösungsmittels beispielsweise Alkohol der Tetrahydrofuran in üblicher Weise in die Alkalisalze überführt, aus denen sich nach Ansäuern die freien Säuren erhalten lassen. Die Ammoniumsalze werden mit entsprechenden Aminen aus den freien Säuren in allgemein bekannter Weise erhalten. Die Ester der freien Säuren können aus diesen selbst, aus den entsprechenden Alkalisalzen oder aus den Laktone I nach üblichen bekannten Verfahren erhalten werden.

Sofern die einzelnen Reaktionsprodukte nicht bereits in genügend reiner Form anfallen, so daß sie für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden können, eignet sich eine Reinigung mittels Kristallisation, Säulen- oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

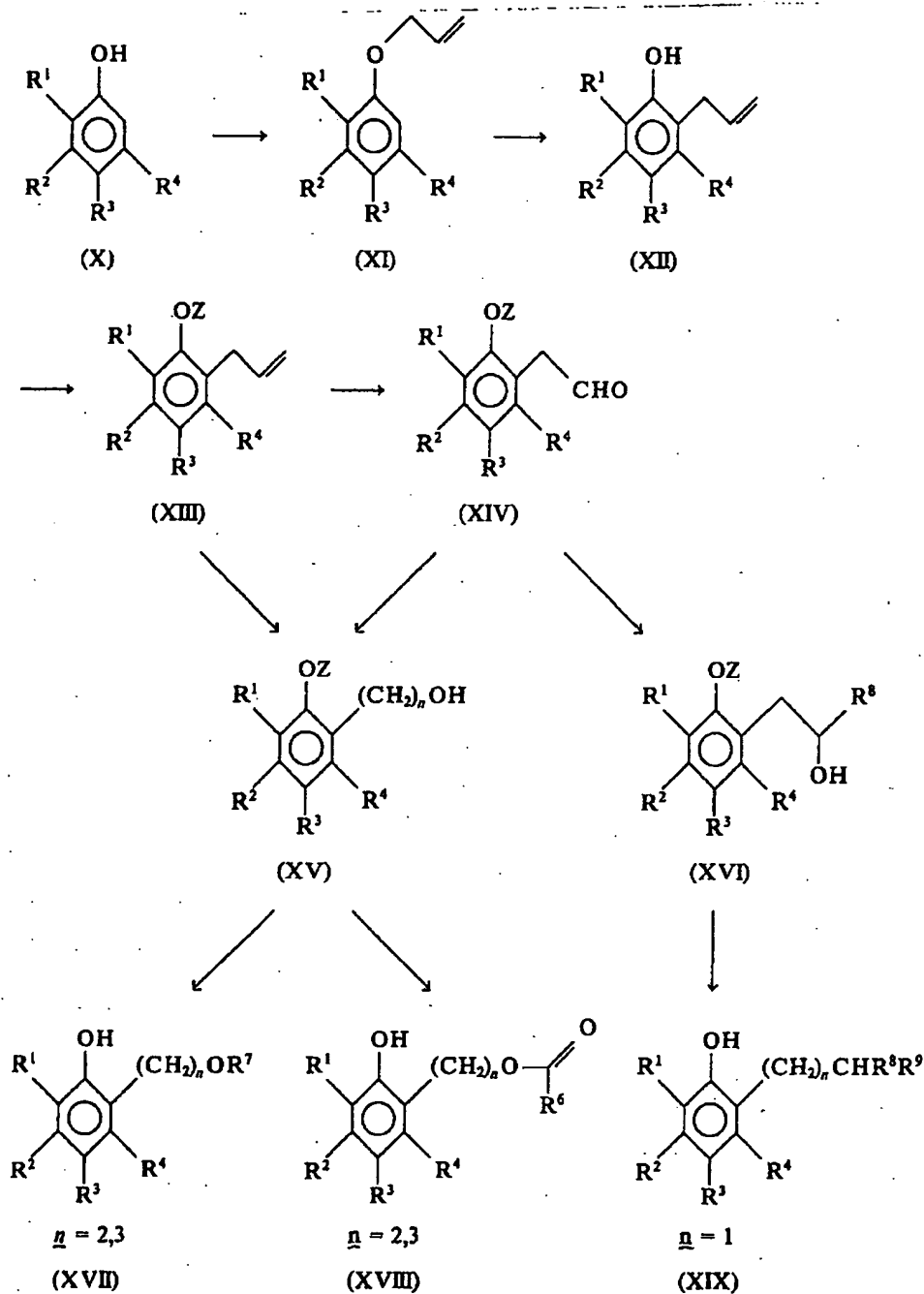
Falls das Jodid der Formel III nicht als reines Enantiomeres vorliegt, können auch Mischungen der enantiomeren Endprodukte entstehen, die nach allgemein üblichen Verfahren aufgetrennt werden können.

Das chirale Jodid III kann beispielsweise nach einem bekannten Verfahren (J. R. Falck, Tetrahedron Lett 23, 4305 (1982)) aus tri-O-Acetyl-D-glucal hergestellt werden.

Soweit die als Ausgangsmaterial eingesetzten Phenole II nicht in der Literatur beschrieben sind, lassen sie sich in Analogie zu bekannten Verfahren herstellen (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VI/1 c. 1976). Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Phenolen II, welche die im Formelschema 1 angegebenen allgemeinen Formeln XVII, XVIII und XIX aufweisen, wobei die Reste R¹ – R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, geht von entsprechend substituierten Phenolen X aus (Formelschema 1). Diese werden in die entsprechenden Allylether XI überführt, vorzugsweise mit Allylbromid in Aceton oder Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur unter Verwendung einer geeigneten Base z. B. Kaliumcarbonat. Die Allylether XI werden bei erhöhter Temperatur in die entsprechenden Allylphenole XII umgelagert, in vielen Fällen ohne Lösungsmittel aber auch gegebenenfalls unter Verwendung von Diethylanilin als Lösungsmittel. Die so erhaltenen Phenole XII werden an der OH-Gruppe geschützt. Als Schutzgruppe (Z) eignet sich die Benzylgruppe, aber auch andere wie z. B. THP können verwendet werden. Die geschützten Allylphenole XIII werden vorzugsweise mit Diboran oder 9-Borabicyclo (3.3.1) nonan (9-BBN) in Tetrahydrofuran zu den Alkoholen XV (*n* = 3) hydroboryliert. Die Aldehyde XIV werden aus den geschützten Phenolen XIII mit Oxidationsmitteln wie z. B. NaIO₄/OsO₄ oder Ozon entweder direkt erhalten oder durch Glykolspaltung der aus XIII erhaltbaren 1,2-Diole gewonnen. Reduktion der Aldehyde XIV, vorzugsweise mit Natriumhydrid, führt zu den Alkoholen XV (*n* = 2). Die Alkohole der Formel XV (*n* = 2 oder 3) werden gegebenenfalls in ein reaktionsfähiges Derivat, vorzugsweise Tosylat, Mesylat oder Jodid überführt und mit entsprechenden Phenolen oder Alkoholen in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, in geeigneten Lösungsmitteln z. B. Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid verethert (Verbindungen der Formel XVII gemäß Formelschema, jedoch geschützt). Alternativ können die Alkohole XV (*n* = 2, 3) mit geeigneten Alkylhalogeniden umgesetzt werden, beispielsweise in Dimethylformamid unter Verwendung von Natriumhydrid als Base zu den geschützten Ethern entsprechend XVII. Nach Abspalten der Schutzgruppe Z werden die Phenole XVII erhalten. Acylierung der Alkohole XV mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Carbonsäure nach allgemein üblichen Verfahren führt nach Abspaltung der Schutzgruppe Z zu Phenolen der Formel XVIII. Einwirkung von geeigneten Grignard Reagenzien auf die Aldehyde XIV führt zu den Alkoholen XVI. Diese Alkohole werden nach allgemein bekannten Verfahren in die Phenole der Formel XIX (R⁹ = H) überführt. Die Alkohole XVI können mit Oxidationsmitteln in die entspre-

chenden Ketone überführt werden und dann durch erneutes Einwirken eines Grignard Reagenzes und entsprechend allgemein bekannten Verfahren in die Phenole XIX ($R^8, R^9 \neq H$) überführt werden. Für Phenole XIX mit $n = 0$ geht man zweckmäßigerweise von entsprechenden Benzaldehyden, Benzosäureestern oder aromatischen Ketonen aus.

Formelschema 1



Außer den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen lassen sich nach den erfindungsgemäßen Verfahren die folgenden Verbindungen herstellen:

6(S)-2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-methyl-6-propylphoxymethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-hydroxy-2H-pyran-2-on

6(S)-[2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-fluor-6-propylphenoxy]methyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-(R)-hydroxy-2H-pyran-2-on

6(S)-[2-[3-(4-Chlorophenoxy)propyl]-4-fluor-6-propylenoxymethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-

- hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[3-(4-Methylphenoxy)propyl]-4-fluor-6-propylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-chlor-6-propylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
5 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2,6-Bis-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-4-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2,6-Bis-[3-(4-methylphenoxy)propyl]-4-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
10 6(S)-[2-[3-(2,4,6-trimethylphenoxy)propyl]-6-allyl-4-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[3-(2,4,6-trimethylphenoxy)propyl]-6-propyl-4-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-chlor-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
15 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[3-(4-Methylphenoxy)propyl]-4-chlor-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-methyl-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
20 6(S)-[2-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-4-methyl-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[2-(4-Methylphenyl)ethyl]-4-methyl-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
25 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-4-methyl-6-propylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[2-(4-Fluorophenoxy)ethyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
30 6(S)-[2-[2-(4-Methylphenoxy)ethyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[2,2-Bis-(4-methylphenyl)ethyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(4-Methylbenzyl)-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
35 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(4-Methylphenoxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(4-Fluorobenzyl)-6-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
40 6(S)-[2-Bis-(4-methylphenyl)methyl-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-Bis-(4-methylphenyl)methyl-6-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-Bis-(4-fluorophenyl)methyl-6-methylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
45 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[1-(4-Fluorophenyl)-3-methylbutyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[1-(4-Fluorophenyl)-2-methylpropyl]-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
50 6(S)-[2-(Cyclohexylmethyl)-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(1-Cyclohexyl-1-methyl)ethyl-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[1-(4-Fluorophenyl)-1-methyl]ethyl-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
55 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[1-(4-Fluorophenyl)-3-methylbutyl]-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-[1-(4-Fluorophenyl)-1-methylethyl]-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
60 6(S)-[2-(2-Cyclohexylmethyl-6-cyclopentyl)phenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(4-Fluorophenyl)-6-cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
65 hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2-(2-Cyclohexylethyl)-4,6-dimethylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-
hydroxy-2H-pyran-2-on
6(S)-[2,2-Bis-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-Cyclopentylphenoxyethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-

hydroxy-2H-pyran-2-on

6(S)[2-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-4,6-dimethylphenoxy-methyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-hydroxy-2H-pyran-2-on

Das Enzym HMG-CoA-Reduktase ist in der Natur weit verbreitet. Es katalysiert die Bildung von Mevalonsäure aus HMG-CoA. Diese Reaktion ist ein zentraler Schritt der Cholesterin-Biosynthese (L. R. Sabine, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A Reductase, CRC Press, 1983). Hohe Cholesterinspiegel werden mit einer Reihe von Erkrankungen wie z. B. koronarer Herzkrankheit oder Atherosklerose in Verbindung gebracht. Daher ist die Senkung erhöhter Cholesterinspiegel zur Vorbeugung und Behandlung solcher Erkrankungen ein therapeutisches Ziel. Ein Ansatzpunkt liegt in der Hemmung bzw. Verminderung der endogenen Cholesterinsynthese. Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase blockieren die Cholesterin-Biosynthese auf einer frühen Stufe. Sie eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, die durch einen erhöhten Cholesterinspiegel verursacht werden. Eine Reduktion bzw. Verminderung der endogenen Synthese führt zu einer erhöhten Aufnahme von Cholesterin aus dem Plasma in die Zellen. Ein zusätzlicher Effekt läßt sich durch gleichzeitige Gabe Gallensäuren-bindender Stoffe wie Anionenaustauscher erzielen. Die erhöhte Gallensäureausscheidung führt zu einer verstärkten Neusynthese und damit zu einem erhöhten Cholesterinabbau (M. S. Brown, P. T. Kovanen, J. L. Goldstein, Science 212, 628 (1981); M. S. Brown, J. L. Goldstein Spektrum der Wissenschaft 1985 (1), 96). Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase. Sie eignen sich daher zur Hemmung bzw. Verminderung der Cholesterin-Biosynthese und damit zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen, die durch erhöhte Cholesterinspiegel verursacht werden, insbesondere koronare Herzkrankheit, Atherosklerose, Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie und ähnliche Erkrankungen.

Die Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Präparate auf Basis der Verbindungen der Formel I bzw. der entsprechenden Dihydroxycarbonsäuren, deren Salzen und Ester, sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung der Hypercholesterinämie.

Die Verbindungen der Formel I bzw. die entsprechenden Säuren, Salze oder Ester werden in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, vorzugsweise oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten. Die tägliche Dosis bewegt sich je nach Körpergewicht und Konstitution des Patienten im Bereich von 3 mg bis 2500 mg, vorzugsweise jedoch im Dosisbereich 10—500 mg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Laktone der allgemeinen Formel I, in Form der freien Säuren VII oder in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze oder Ester zur Anwendung kommen, und zwar gelöst oder suspendiert in pharmakologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln wie ein- oder mehrwertigen Alkoholen wie z. B. Ethanol oder Glycerin, in Triacetin, Ölen wie z. B. Sonnenblumenöl oder Lebertran, Ethern wie z. B. Diethylen glykoldimethylether oder auch Polyethern wie z. B. Polyethylenglykol oder auch in Gegenwart anderer pharmakologisch unbedenklicher Polymerträger wie z. B. Polyvinylpyrrolidon oder anderen pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen wie Stärke, Cyclodextrin oder Polysacchariden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden mit Zusatzstoffen, die Gallensäuren binden, insbesondere nicht toxische, basische Anionenaustauscherharze, die Gallensäuren in einer nichtresorbierbaren Form im Gastrointestinaltrakt binden. Die Salze der Dihydroxycarbonsäuren können auch als wäßrige Lösung verarbeitet werden.

Die Verbindungen der Formeln IV—VI sind neu und z. B. wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel I. Die Erfindung betrifft daher auch die Verbindungen der Formeln IV, V und VI sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität wurde in folgenden Testsystemen bestimmt:

1) Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase-Aktivität an solubilisierten Enzympräparationen aus Ratten-Lebermikrosomen

Die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität wurde an solubilisierten Enzympräparationen aus Lebermikrosomen von Ratten gemessen, die nach Umstellung im Tag-Nacht-Rhythmus mit Cholestyramin (¹⁴Cuamid) induziert wurden. Als Substrat diente (S,R) ¹⁴C-HMG-CoA, die Konzentration von NADPH wurde während der Inkubation durch ein regenerierendes System aufrechterhalten. Die Abtrennung von ¹⁴C-Mevalonat von Substrat und anderen Produkten (z. B. ¹⁴C-HMG) erfolgte über Säulenelution, wobei das Elutionsprofil jeder Einzelprobe ermittelt wurde. Auf die ständige Mitführung von ³H-Mevalonat wurde verzichtet, weil es bei der Bestimmung um die Relativangabe der Hemmwirkung handelt. In eine Versuchsreihe wurden jeweils die enzymfreie Kontrolle, der enzymhaltige Normalansatz (= 100%) und solche mit Präparatezusätzen zusammen behandelt. Jeder Einzelwert wurde als Mittelwert aus 3 Parallelproben gebildet. Die Signifikanz der Mittelwertsunterschiede zwischen präparatefreien und präparatehaltigen Proben wurde nach dem t-Test beurteilt.

Nach der oben beschriebenen Methode wurden von den erfindungsgemäßen Verbindungen z. B. folgende Hemmwerte auf die HMG-CoA-Reduktase ermittelt:

Beispiel	IC ₅₀ -Wert M
51a	$3,6 \times 10^{-7}$
51o	$4,6 \times 10^{-7}$
51s	$7,0 \times 10^{-6}$

2) Supprimierung bzw. Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase in Zellkulturen von Fibroblasten

Monolayers von Fibroblasten (L-Zellen) in lipoproteinfreiem Nährmedium wurden mit entsprechenden Konzentrationen der Prüfsubstanzen eine bestimmte Zeit (z. B. 3 Stunden) inkubiert, dann wurde die HMG-CoA-Reduktaseaktivität der Zellen, modifiziert nach Chang et al. (J. Biol. Chem. 256, 6174 (1981)) bestimmt. Dazu wurden die Zellextrakte mit D, L [^3H]-HMG-CoA inkubiert und das unter der Einwirkung der vorhandenen HMG-CoA-Reduktaseaktivität aus den Zellen gebildete Produkt [^3H]-Mavalonat nach Cyclisierung zu [^3H]-Mevalonolacton dünnstschichtchromatographisch vom Ausgangsprodukt getrennt und unter Verwendung eines internen Standards von [^{14}C]-Mevalonat die Menge des in der Zeiteinheit gebildeten [^3H]-Mevalonats, bezogen auf Zellproteinmenge bestimmt. Die unter Zusatz einer bestimmten Konzentration eines Prüfpräparates gefundene HMG-CoA-Reduktaseaktivität der Zellkultur wurde prozentual auf jene einer gleichbehandelten ohne Prüfpräparat, jedoch gleicher Lösungsmittelkonzentration, bezogen.

Biologische Prüfergebnisse:

Unter der Bedingung einer dreistündigen Inkubationszeit konfluenter L-Zellen im lipoproteinfreien Nährmedium mit den untersuchten Verbindungen wurden folgende für eine 50%ige Hemmung der HMG-CoA-Reduktaseaktivität (IC_{50}) erforderliche molare Konzentration der Prüfpräparate ermittelt:

Verbindung gemäß Beispiel Nr.:	IC_{50}
51a	$2 \times 10^{-4} \text{ M}$
51o	$1 \times 10^{-4} \text{ M}$

Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II

Beispiel 1:

2-Allyl-4,6-dimethylphenol (1) (Formelschema 1, XII)

150 g (1,23 Mol) 2,4-Dimethylphenol, 330 g (2,4 Mol) Kaliumcarbonat und 180 g (1,5 Mol) Allylbromid wurden in 900 ml Aceton 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand zwischen Petrolether und 2n Natronlauge verteilt. Die organische Phase wurde dreimal mit 2n Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, einengen im Vakuum und Destillation ergab 178,7 g (1,08 Mol, 88%) 2,4-Dimethylphenylallylether, Kp. $86^\circ\text{C}/7 \text{ Torr}$. Der Allylether wurde unter Rühren ohne Lösungsmittel 3 h auf 210°C erhitzt. Destillation ergab 165,4 g (1,02 Mol, 94%) 2-Allyl-4,6-dimethylphenol (1) Kp. $96-100^\circ\text{C}/8 \text{ Torr}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 2,2$ (s, 6 H, Methyl-H), 3,3 (d, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,6 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 4,8–6,2 (m, 3 H, olefinische H), 6,7 (m, 2 H, aromatische H).

Beispiel 2:

2-Allyl-4,6-dimethylphenylbenzylether (2) (Formelschema 1, XIII)

76,15 g (0,47 Mol) 2-Allyl-4,6-dimethylphenol, 130 g (0,94 Mol) Kaliumcarbonat und 65,5 g (0,52 Mol) Benzylchlorid wurden in 1 l Aceton 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 h wurden nochmals 26 g Kaliumcarbonat und 13 g Benzylchlorid zugegeben. Es wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedunstet und in Toluol aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit 2n Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels und Destillation ergab 109,8 g (0,44 Mol, 85%) Benzylether 2, Kp.: $147-153^\circ\text{C}/0,2 \text{ Torr}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 2,2$ (s, 6 H, Methyl-H), 3,4 (d, 2 H, allyl- $-\text{CH}_2-$), 4,7 (s, 2 H, benzyl- $-\text{CH}_2-$), 4,8–6,2 (m, 3 H, olefinische H), 6,8 (s, 2 H, aromatische H), 7,0–7,4 (m, 5 H, aromatische H).

In Analogie zu Beispiel 1 wurden die Allylphenole 3,5,7,10, 13 und 15 gewonnen und in Analogie zu Beispiel 2 als Benzylether 4,6,8,11,14 und 16 geschützt.

Tabelle I
(die Formeln entsprechen den Formeln X, XII und XIII des Formelschemas 1)

beschrieben in	chem. Struktur (X)	chem. Struktur (XII)	charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten (CDCl_3 , 60 MHz) $\delta =$	chem. Struktur (XIII)	Z =
					$\text{Z} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
Beil. 6, 186		Beispiel 3: $(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H})$	3,4 (d, 2H, $-\text{CH}_2-$) 4,8-6,3 (m, 3H, olefin. H)	Beispiel 4 $(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H})$	
Beil. 6, 389		Beispiel 5: $(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H})$	2,2 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) 2,3 (d, Ar- CH_2-) 4,8-6,2 (m, 3H, olefin. H)	Beispiel 6 $(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H})$	
Beil. 6 (3), 2478		Beispiel 7:	1,4-2,2 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$) 3,2 (m, 1H, Methin-H) 3,4 (d, Ar- CH_2-) 4,8-6,2 (m, 3H, olefin. H)	Beispiel 8 $(\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H})$	

Tabelle 1 Fortsetzung

beschrieben in		chemische Strukturformel (XII)	charakteristische ¹ H-NMR-Daten (CDCl ₃ , 60 MHz) δ =	chemische Strukturformel (XIII)
				Z = CH ₂ C ₆ H ₅
Beispiel 9		Beispiel 10:	2,0 (m, 2H, -CH ₂ -) 3,0 (t, 2H, Ar-CH ₂ -) 3,3 (d, 2H, Ar-CH ₂ -) 3,9 (t, 2H, -OCH ₂ -) 4,8-6,2 (m, 3H, olefin.H)	Beispiel 11 (R ² , R ⁴ = H)
	(R ² , R ⁴ = H)	(R ² , R ⁴ = H)		
Beispiel 12		Beispiel 13:	2,0 (m, 2H, -CH ₂ -) 2,2 (s, 3H, -CH ₃) 3,2 (d, 2H, Ar-CH ₂ -) 3,8 (t, 2H, -OCH ₂ -) 4,8-6,2 (m, 3H, olefin.H)	Beispiel 14 (R ² , R ⁴ = H)
	(R ² , R ⁴ = H)	(R ² , R ⁴ = H)		
Beil. 6, 359		Beispiel 15:	2,2 (s, 3H, -CH ₃) 4,9-6,1 (m, 3H, olefin.H)	Beispiel 16 (R ² , R ⁴ = H)
	(R ² , R ⁴ = H)	(R ² , R ⁴ = H)		

Beispiel 17:

3-(2-Benzoyloxy-3,5-dimethylphenyl)propan-1-ol (17) (Formelschema 1, XV)

108,5 g (0,43 Mol) 2-Allyl-4,6-dimethylphenylbenzylether (Beispiel 2) wurden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre mit 0,76 g (0,258 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Innerhalb 5 min wurden unter Rühren 32,5 g (0,258 Mol) Dimethylsulfat zugetropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf ca. 40°C. Man ließ 4 h bei 35–40°C rühren. Anschließend wurden bei 5°C vorsichtig 43 ml Wasser und anschließend 320 ml 14 n wäßrige Natronlauge zugetropft. Schließlich wurden unter Kühlen 65 ml 35 proz. (0,75 Mol) Wasserstoffperoxidlösung zugetropft und 30 min nachgeführt. Die Reaktionsmischung wurde in Toluol gegossen und viermal mit Eiswasser und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat und einengen im Vakuum ergaben 110,4 g eines hellgelben Öls. Präp. HPLC auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 5 : 1) ergab 89,16 g (0,33 Mol, 76%) Alkohol als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1,8 (m, 2H, –CH₂–), 2,2 (d, 6H, Methyl-H), 2,7 (t, 2H, Ar–CH₂–), 3,4 (t, 2H, –CH₂O–), 4,8 (s, 2H, benzyl –CH₂–), 6,8 (s, 2H, aromatische H), 7,0–7,4 (m, 5H, aromatische H).

Beispiel 18:

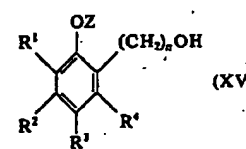
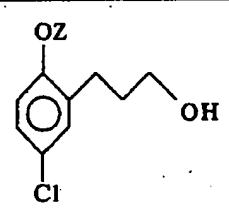
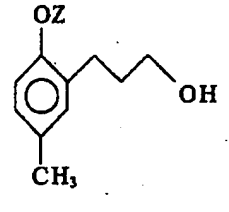
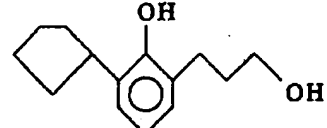
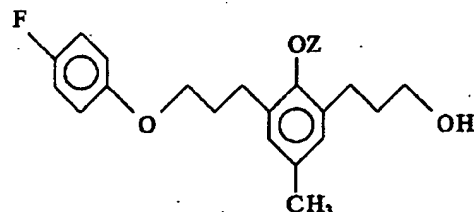
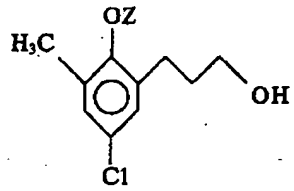
3-[2-Benzoyloxy-3-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4-chlor]propan-1-ol (18) (Formelschema 1, XV)

72,6 ml einer 0,5 m 9-BBN-Lösung (35 mmol) in Tetrahydrofuran wurden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden 9,5 g (23,1 mmol) Allylverbindung Beispiel 11 zugetropft und 30 min geführt. Anschließend wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurden nacheinander vorsichtig 14 ml Ethanol, 23 ml 2n wäßrige NaOH (46 mmol) und schließlich 6,1 ml (59 mmol) 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung. Man ließ 1 h unter Rückfluß kochen. Das Reaktionsgemisch wurde in Toluol gegossen. Die organische Phase wurde dreimal mit Eiswasser und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, einengen im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 5:1) ergab 9,0 g (21 mmol, 91%) Alkohol 18.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1,4–2,5 (m, 4 H, –CH₂–), 2,5–3,0 (m, 4 H, Ar–CH₂–), 3,5 und 3,8 (jeweils t, jeweils 2H, –OCH₂–), 4,8 (s, 2H, benzyl –CH₂–), 6,6–7,5 (m, 11H, aromatische H).

In Analogie zu Beispiel 17 und 18 wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Alkohole hergestellt.

Tabelle 2: (vgl. Formelschema 1, XV)

Beispiel	Hydroborierungs- reagenz	Produkt: $Z' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Edukt
5		 (XV)	
10 19	BH_3		4
15 20	BH_3		6
25 21	BH_3 9-BBN		8
30 22	9-BBN		14
35 23	BH_3 9-BBN		16

Beispiel 24:

2-[3-(4-Fluorophenoxy)propyl]-4,6-dimethylphenol (24) (Formelschema 1, XVII)

1. 43,5 g (162 mmol) 17 wurden in 160 ml Methylenchlorid und 160 ml Pyridin gelöst und unter kühlen portionsweise mit 37 g (194 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Man ließ auf Raumtemp. kommen. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Toluol aufgenommen und zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, schließlich mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels und Chromatographie auf Kieselgel (CH_2Cl_2) ergab 51 g (120 mmol, 74%) Tosylat 17a als farbloses Öl.
2. 51 g (120 mmol) Tosylat (17a) wurden mit 90 g (600 mmol) Natriumjodid in 900 ml Aceton 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man saugte vom unlöslichen ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser, zweimal mit 2 proz. wäßriger Natriumbisulfatlösung und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 92 : 8) ergaben 40,6 g (107 mmol, 89%) Jodid 17b als farbloses Öl.
3. 9,62 g (86 mmol) 4-Fluorphenol wurden mit 23,7 g (172 mmol) Kaliumcarbonat in 75 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt. Es wurden 21,8 g (57,3 mmol) Jodid 17b zugegeben und 4 h auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch

wurde zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase noch einmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 9 : 1) ergab 20,5 g (56,3 mmol), 98%) 4-Fluorphenylester.

4. 20,5 g (56,3 mmol) 4-Fluorphenylether wurden in 200 ml Methanol mit 1 g Pd/C (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach Chromatographie erhielt man 13,3 g (48,5 mmol, 86%) 2-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-4,6-dimethylphenol (24).

MS: 274 (M^+)

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1,8 – 2,3 (s und m, 8H, Methyl-H, $-CH_2-$), 2,8 (t, 2H, Ar- CH_2-), 3,9 (t, 2H, OCH_2-), 5,1 (s, 1H, OH), 6,7 – 7,2 (m, 6H, aromatische H).

Beispiel 25:

2-[2-(4-Fluorphenoxyethyl)]-4,6-dimethyl phenol (25)

In Analogie zu Beispiel 24 wurde aus Beispiel 38 das Tosylat gemäß Reaktion 21.1 gewonnen und direkt in Dimethylformamid unter Verwendung von 1,05 Äquivalenten Kaliumcarbonat bei 150° C, mit 4-Fluorphenol umgesetzt. Abspaltung der Schutzgruppe gemäß 24.4 ergab Phenol 25.

MS: 260 (M^+)

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 2,25 (s, 6H, $-CH_3$), 3,06 (t, 2H, Ar- CH_2-), 4,20 (t, 2H, $-CH_2O$), 6,50 (2, 1H, OH), 6,67 – 7,00 (m, 6H, arom.H)

In Analogie zu Beispiel 24 wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Phenole hergestellt. Die Abspaltung der Benzylgruppe wurde bei Chloraromaten unter Zusatz von Essigsäure durchgeführt.

Tabelle 3: (vgl. Formelschema 1, XVII)

Beispiel	Formel	MS (M^+)	Ausgangsmaterial
26		$C_{20}H_{28}O_5$ (346)	17
27		$C_{18}H_{22}O_2$ (270)	17
28		$C_{17}H_{19}ClO_2$ (290)	17
29		$C_{20}H_{26}O_2$ (298)	17

Tabelle 3 Fortsetzung

Beispiel	Formel	MS (M ⁺)	Ausgangs- material
9		C ₁₅ H ₁₄ ClFO ₂ (280)	19
12		C ₁₆ H ₁₇ FO ₂ (260)	20
30		C ₁₆ H ₁₆ ClFO ₂ (294)	23
31		C ₂₀ H ₂₃ FO ₂ (314)	21
31 a.		C ₂₀ H ₂₃ ClO ₂ (330)	21

Beispiel 32:

2-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-4-chlor-6-(3-pivaloyloxypropyl) phenylbenzylether (32) (vgl. Formelschema 1, XVIII, geschützt)

9 g (21 mmol) Alkohol 18 wurden in 90 ml Methylenchlorid und 90 ml Triethylamin gelöst und mit 3,4 g (28 mmol) Pivaloylchlorid über Nacht gerührt. Die Mischung wurde auf Eis/konz. Salzsäure gegossen und die organische Phase einmal mit 2 n Salzsäure und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels und Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 5 : 1) ergab 5,12 g (10 mmol, 48%) Pivaloyester 32.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1,2 (s, 9H, Methyl-H), 1,7–2,3 (m, 4H, –CH₂–), 2,5–3,0 (m, 4H, Ar–CH₂–), 3,7–4,3 (m, 4H, –OCH₂–), 4,8 (s, 2H, benzyl–CH₂–), 6,5–6,6 (m, 11H, aromatische H).

Beispiel 33:

2-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-4-chlor-6-(3-pivaloyloxypropyl)phenol (33) (vgl. Formelschema 1, XVIII)

5,1 g (10 mmol) Pivaloyl ester wurden in 200 ml Essigsäureethylester und 20 ml Eisessig mit 500 mg Palladium auf Kohle (10%) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Chromatographie auf Kieselgel erhielt

man 3,7 g (8,8 mmol, 87%) Phenol 33.

Schmp.: 78°C

MS: 422 (M⁺), 320

In Analogie zu Beispiel 32 und 33 wurden die Beispiele 34—36 hergestellt.

Beispiel 34:

2-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-4-methyl-6-(3-pivaloyloxypropyl)phenol, MS: 402 (M⁺), 300, ausgehend von 22.

Beispiel 35:

4,6-Dimethyl-2-(3-pivaloyloxypropyl)phenol, MS: 264 (M⁺) 162, ausgehend von 17.

Beispiel 36:

4,6-Dimethyl-2-[2(R,S)-pivaloxypropyl]phenol, MS: 264 (M⁺), 162, ausgehend von 4,6-Dimethyl-2-[2(R,S)-pivaloxypropyl]phenylbenzylether, der bei der Darstellung von 17 anfällt.

Beispiel 37:

2-(2-Benzoyloxy-3,5-dimethylphenyl)acetaldehyd (37) (vgl. Formelschema 1, XIV)

1. 205 g (0,81 Mol) 2-Allyl-4,6-dimethylphenylbenzylether (Beispiel 2) und 147 g (1,25 Mol) N-Methylmorpholin-N-oxid wurden in 1000 ml Aceton und 750 ml Wasser vorgelegt und mit 200 mg (0,79 mmol) Osmiumtetroxid versetzt. Man ließ 20 h bei Raumtemperatur rühren, gab 5 g Natriumpyrosulfat zu und sättigte mit Natriumchlorid. Das Aceton wurde im Vakuum weitgehend entfernt und der Rückstand mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden einmal mit wäßriger NaCl/HCl- und einmal mit wäßriger NaCl/KHCO₃-Lösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Kugelrohrdestillation (170—180°C, 0,1 Torr) ergab 114,8 g (0,40 Mol, 50%) Diol. Rf (Kieselgel, Essigester/Methylchlorid = 1 : 1) : 0,35.

2. 0,3 g (29,0 mmol) Diol und 14,5 g (67,8 mmol) Natriumperjodat wurden in 50 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser bei 20—25°C unter Köhlen 30 min gerührt. Man verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels ergab nach Versetzen mit Toluol und erneutem Abrotieren und Trocknen an der Ölpumpe 7,1 g (28 mmol, 96%) 2-(2-Benzoyloxy-3,5-dimethylacetaldehyd (37).

¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 2,1 (s, 6H, —CH₃), 3,4 (d, 2H, —CH₂—), 4,6 (s, 2H, —CH₂—), 6,6 und 6,8 (jeweils s, jeweils 1H, arom. H), 7,2 ("s", 5H, arom. H), 9,2 (t, 1H, —CHO)

Beispiel 38:

2-(2-Benzoyloxy-3,5-dimethylphenyl)ethanol (38) (vgl. Formelschema 1, XV)

7,7 g (30,3 mmol) Aldehyd 37 wurden in 50 ml Methanol gelöst vorgelegt und 0,9 g (23,8 mmol) Natriumborhydrid in Eiswasser gelöst bei 15°C zugetropft. Nach 30 min wurde unter Köhlen mit verdünnter Essigsäure angesäuert, mit 100 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung verrührt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Kugelrohrdestillation (140°C/0,05 Torr) ergab 6,9 g (27,0 mmol, 89%) Alkohol 38.

¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 2,2 (s, 6H, —CH₃), 2,7 (t, 2H, —CH₂—), 3,6 (t, 2H, —CH₂—), 4,7 (s, 2H, Benzyl—CH₂), 6,7 (s, 2H, arom. H), 7,2 (m, 5H, arom. H).

Beispiel 39:

4,6-Dimethyl-2-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]phenol (39) (vgl. Formelschema 1, XIX)

1. Zu einer Grignard-Lösung in Ether aus 2,7 g (111 mmol) Magnesium und 19 g (108 mmol) 4-Fluorbrombenzol wurden bei Raumtemperatur 18,4 g (72 mmol) Aldehyd 37 in Ether zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit 4n Essigsäure hydrolysiert, und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum ergab nach Kristallisation aus Cyclohexan 18,4 g (52,6 mmol, 73%)

2-(Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-(4-fluorphenyl) ethanol

Schmp.: 74°C.

2. 7 g (20 mmol) Alkohol gemäß Stufe 1, 2,55 g (25 mmol) Acetanhydrid und 2,4 g (30,3 mmol) Pyridin wurden 2 h auf dem Dampfbad erhitzt. Es wurde Toluol zugegeben und bei 50°C im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und zweimal mit 2n Salzsäure und einmal mit gesättigter wäßriger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vaku-

um ergab 7.7 g (19.6 mmol, 98%) 1-Acetoxy-2-(benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-(4-fluorphenyl)ethan

3. 18.4 g (46.9 mmol) Acetat gemäß Stufe 2 wurden in Methanol mit 3 g Palladium auf Kohle (10%) unter Zusatz von 4 g Natriumacetat 6 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde abgesaugt, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen und die etherische Lösung einmal mit Wasser gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Einengen im Vakuum ergab sich Kristallisation aus Cyclohexan 6.6 g (27 mmol, 57%) Phenol 39.

Schmp.: 70–72°C

¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 2.2 ("s", 6H, –CH₃), 2.8 ("s", 4H, –CH₂–), 4.1 (s, 1H, OH), 6.5–7.2 (m, 6H, arom. H)

MS: 244 (M⁺)

Beispiel 40:

4,6-Dimethyl-2-[2-(4-methylphenyl)ethyl]phenol (40)

In Analogie zu Beispiel 39 wurde Beispiel 40 erhalten.

Beispiel 41:

4,6-Dimethyl-2-[2,2-bis-(4-fluorphenyl)ethyl]phenol (41) (vgl. Formelschema 1, XIX)

1. Zu 4.75 g (37.4 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml Methylenchlorid tropfte man bei –65°C 5.8 g (74.2 mmol) Dimethylsulfoxid in 10 ml Methylenchlorid. Man ließ 30 min bei dieser Temperatur rühren und tropfte dann 9.5 g (27.1 mmol) Alkohol gemäß Beispiel 39, Stufe 1 in 20 ml Methylenchlorid zu und ließ 30 min bei –65°C rühren. Anschließend wurden 15 g (148 mmol) Triethylamin zugetropft. Es wurde zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 8 g (23 mmol, 85%) 2-(Benzyloxy-3,5-dimethyl-1-(4-fluorphenyl)ethan-1-on (56)

Schmp.: 99°C

¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 2.2 ("d", 6H, –CH₃), 4.0 (s, 2H, –CH₂–), 4.7 (s, 2H, OCH₂–), 6.6–7.9 (m, 11H, arom. H)

2. 6.4 g (34 mmol) 1,2-Dibromethan wurden zu 0.85 g (35 mmol) Magnesium in Diethylether getropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Mit einer Spritze wurde die Lösung zu einer Grignardlösung aus 0.85 g (35 mmol) Magnesium und 6 g (34.3 mmol) 4-Fluorbrombenzol in Diethylether getropft. Anschließend wurden 6.8 g (19.5 mmol) Keton gemäß Stufe 1 in Ether zugetropft und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man hydrolysierte mit Eis/HCl, extrahierte dreimal mit Ether, wusch die vereinigten Etherphasen einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus Cyclohexan ergab 7.3 g (16.4 mmol, 84%) Alkohol

Schmp.: 119–120°C

3. 7.0 Alkohol gemäß Stufe 2 wurde in Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 1 h am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wurde die Lösung einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und einrotiert. Der Rückstand wurde mit Palladium auf Kohle (10%) in Methanol bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Übliche Aufarbeitung. Kugelrohrdestillation: 150–160°C, 0.05 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.16 ("d", 6H, CH₃), 3.25 (d, 2H, –CH₂–), 4.17 (s, 1H, –OH), 4.30 (t, 1H, Methin-H), 6.42–7.33 (m, 10H, arom. H).

MS: 338 (M⁺)

Beispiel 42:

4,6-Dimethyl-2-[2-(4-fluorphenyl)-2-isobutylethyl]phenol (42)

In Analogie zu Beispiel 41 wurde Beispiel 42 erhalten. An Stelle der Grignard-Verbindung wurde i-Butyllithium mit Keton gemäß Beispiel 41, Stufe 1 umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 0.66–1.0 (m, 6H, –CH₃), 1.2–1.8 (m, 3H, –CH₂– und Methin-H), 2.17 ("s", 6H, –CH₃), 2.6–3.1 (m, 3H, –CH₂– und Methin-H), 4.1 (s, 1H, OH), 6.4–7.2 (m, 6H, arom. H)

MS: 300 (M⁺)

Beispiel 43–45:

In Analogie zu Beispiel 41 und 42 wurden ausgehend von 4,6-Dimethyl-2-(4-fluorbenzoyl)phenol (vergl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 7/2a, 1973) die Beispiele 43 und 44 gewonnen. 45 erhielt man durch Reduktion des vorstehend genannten Phenols mit Natriumborhydrid und anschließender Hydrogenolyse.

43: 4,6-Dimethyl-2-[bis-(4-fluorphenyl)methyl]phenol

44: 4,6-Dimethyl-2-[1-(4-fluorphenyl)ethyl]phenol

45: 4,6-Dimethyl-2-[4-fluorbenzyl]phenol

Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel III

Beispiel 46:

4(R)-(t-Butyldiphenylsilyloxy)-2(R,S)-methoxy-6(S)-(4-methylphenylsulfonyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (46)

(Tetrahedron Lett. 23, 4305 (1982))

60 g (150 mmol) Alkohol 4(R)-(t-Butyldiphenylsilyloxy)-2 (R,S)-methoxy-6(S)-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (Tetrahedron Lett. 23, 4305 (1982)) wurden in 240 ml trockenem Methylenchlorid und 240 ml trockenem Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 56 g (293 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise versetzt. Man ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum weitgehend abgezogen und der Rückstand zwischen Toluol und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum (zur vollständigen Entfernung des Pyridins wurde der Rückstand noch zweimal mit Toluol versetzt und erneut einrotiert) und Chromatographie aus Kieselgel (CH_2Cl_2) ergab 79 g (142 mmol, 95%) Tosylat 46 als farbloses Öl.

(DC: Chloroform/Essigester = 9:1, Rf = 0.63)

Beispiel 47, (III):

4(R)-(t-Butyldiphenylsilyloxy)-6(S)-jodmethyl-2(R,S)-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (47)

(Tetrahedron Lett. 23, 4305 (1982))

79 g (142 mmol) Tosylat 46 wurden in trockenem Aceton mit 43 g (286 mmol) Natriumjodid unter Rückfluß erhitzt. Bis zur vollständigen Reaktion wurde noch zusätzlich 107 g (713 mmol) Natriumjodid zugegeben, DC-Kontrolle (Chloroform).

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Etherphase wurde nacheinander zweimal mit Wasser, einmal mit wenig Natriumbisulfatlösung und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel (Toluol) ergab 68 g (134 mmol, 94%) Jodid 47 (III) als farbloses Öl.

Herstellung der Endprodukte

Umsetzung von Verbindungen der Formeln II + III zu Verbindungen der Formel IV

Beispiel 48 a:

6(S)-[4,6-Dimethyl-2-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]phenoxy-methyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2(R,S)-methoxy-4(R)-(t-butyldiphenylsilyloxy)-2H-pyran (48a)

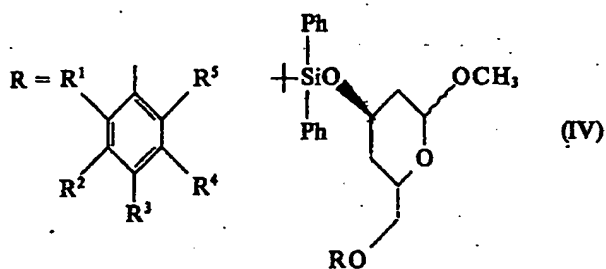
14,5 g (53 mmol) Phenol 24 und 14,6 g (105 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt und mit 18 g (35 mmol) Jodid 47 in 200 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Nach 10 h bei 60°C wurde mit Wasser und Ether versetzt und die wäßrige Phase noch einmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit Wasser gewaschen. Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels ergab nach Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 9:1) 18,3 g (28 mmol, 80%) Alkylierungsprodukt 48a.

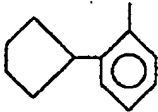
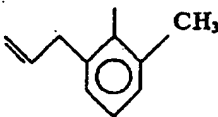
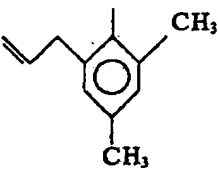
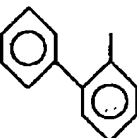
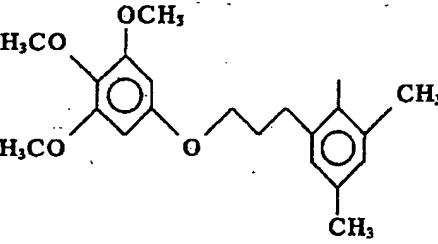
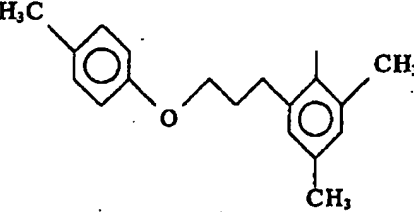
MS: $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{FO}_5\text{Si}$, 656 (M^+).

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): δ = 1,1 (s, 9H, t-Bu), 2,3 ("d", 6H, $-\text{CH}_3$), 3,5 (s, 3H, OCH_3), 3,7–5,1 (m, 7H, Methin-H und $-\text{OCH}_2-$), 6,7–7,8 (m, 16H, arom. H).

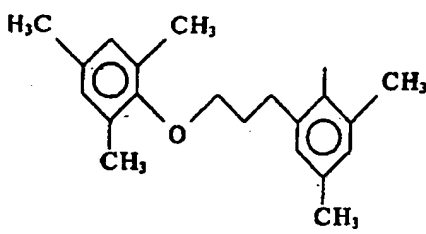
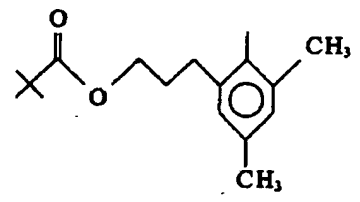
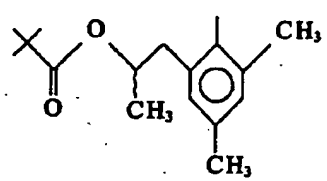
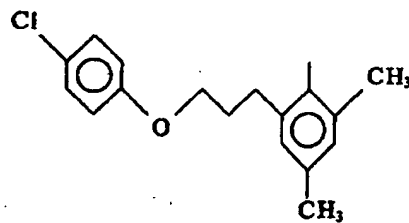
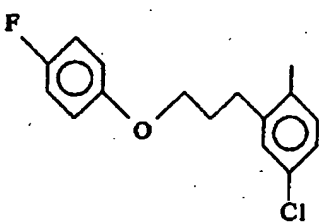
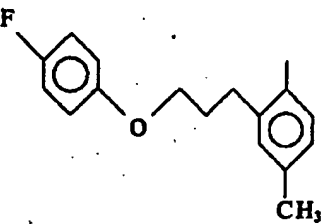
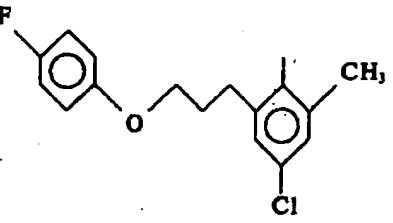
In Analogie zu Beispiel 48a, wurden aus entsprechenden Phenolen und dem Jodid 47 die in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele 48b–48aa erhalten.

Tabelle 4

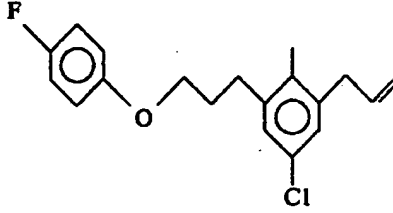
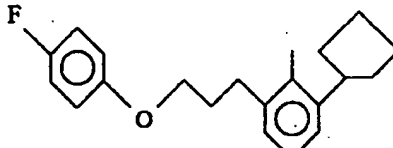
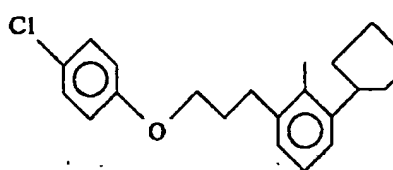
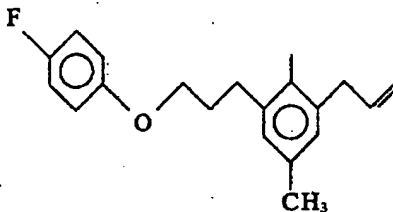
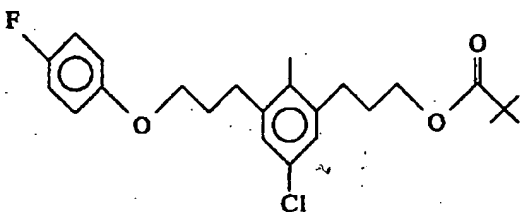
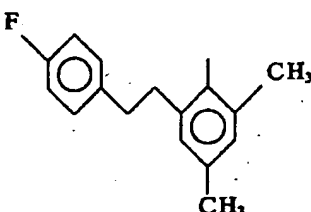
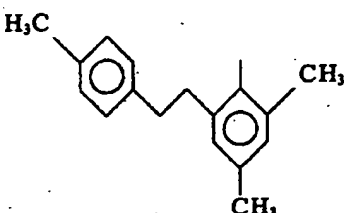


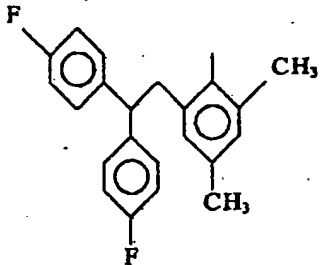
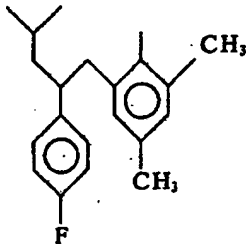
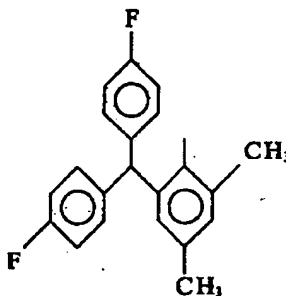
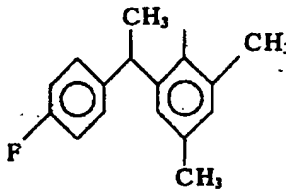
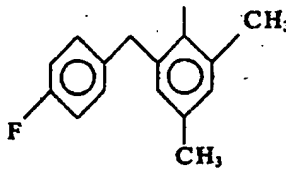
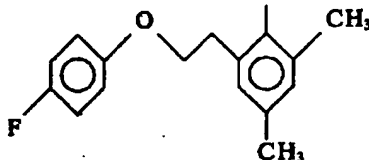
Beispiel	R	MS	Phenol (beschrieben in)
48 b		$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ 544 (M^+) 512 ($\text{M}^+ - \text{HOCH}_3$)	Beil. 6 (3), 2478
48 c		$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ 530 (M^+) 498 ($\text{M}^+ - \text{HOCH}_3$)	Beil. 6 (1), 287
48 d		$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ 544, 512	Beispiel 1
48 e		$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ 552	Beil. 6 (2), 623
48 f		$\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{O}_8\text{Si}$ 728	Beispiel 26
48 g		$\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}$ 652	Beispiel 27

Fortsetzung

Beispiel	R	MS	Phenol (beschrieben in)	
48 h		$C_{26}H_{38}O_2Si$ 680	Beispiel 29	5 10
48 i		$C_{29}H_{54}O_2Si$ 646	Beispiel 35	15 20
48 j		$C_{29}H_{54}O_2Si$ 646, 614, 589	Beispiel 36	25 30
48 k		$C_{26}H_{29}ClO_2Si$ 672	Beispiel 28	35 40
48 l		$C_{25}H_{44}ClFO_2Si$ 662, 605	Beispiel 9	45 50
48 m		$C_{25}H_{47}FO_2Si$ 642, 585	Beispiel 12	55 60
48 n		$C_{29}H_{46}ClFO_2Si$ 676	Beispiel 30	65

Fortsetzung

Beispiel	R	MS	Phenol- (beschrieben in)
48 o		$C_{41}H_{48}ClFO_5Si$ 702, 645	Beispiel 10
48 p		$C_{40}H_{53}FO_5Si$ 696	Beispiel 31
48 q		$C_{40}H_{53}ClO_5Si$ 712	Beispiel 31 a
48 r		$C_{42}H_{51}FO_5Si$ 682,	Beispiel 13
48 s		$C_{46}H_{59}ClFO_7Si$ 747 ($M^+ - C_4H_9$)	Beispiel 33
48 t		$C_{39}H_{47}FO_4Si$ 626	Beispiel 39
48 u		$C_{40}H_{50}O_4Si$ 622	Beispiel 40

Beispiel	R	MS	Phenol (beschrieben in)	
48 v		$C_{45}H_{39}F_2O_4Si$ 720	Beispiel 41	5 10 15
48 w		$C_{40}H_{35}FO_4Si$ 682	Beispiel 42	20 25
48 x		$C_{44}H_{48}F_2O_4Si$ 706	Beispiel 43	30 35 40
48 y		$C_{39}H_{47}FO_4Si$ 626	Beispiel 44	45
48 z		$C_{38}H_{45}FO_4Si$ 612	Beispiel 45	50 55
48 aa		$C_{39}H_{47}FO_5Si$ 642	Beispiel 25	60

Umsetzung von Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel V

65

Beispiel 49a:

6(S)-[4,6-Dimethyl-2-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]phenoxy-methyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2
(R,S)-hydroxy-4(R)-(t-butyl-diphenylsilyloxy)-2H-pyran (49a)

1,4 g (2,13 mmol) Alkylierungsprodukt 48a wurden in 75 ml Tetrahydrofuran, 75 ml Wasser und 105 ml Eisessig 18 h zwischen 70 und 80° C gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand zur Entfernung noch vorhandener Essigsäurereste mit Toluol versetzt und erneut einrotiert. Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 8 : 2) ergab 950 mg (1,48 mmol, 70%) Hydrolyseprodukt 49a.

MS : C₃₉H₄₇FO₄Si, 642 (M⁺), 624 (M⁺ - H₂O)

DC : Rf = 0,18 (Cyclohexan/Essigester = 5 : 1).

In Analogie zu Beispiel 49a wurden aus den Beispielen 48b—48c die in Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 49b—49e erhalten.

Umsetzung von Verbindungen der Formel V zu Verbindungen der Formel VI

Beispiel 50a:

6(S)-[4,6-Dimethyl-2-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]phenoxy-methyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-(t-butyl-diphenylsilyloxy)-2H-pyran-2-on (50a)

9,66 g (96,6 mmol) Chromtrioxid wurden in 250 ml trockenem Methylenchlorid vorgelegt und bei Raumtemp. 15,3 g (193,3 mmol) Pyridin zugegeben. Man ließ 20 min bei Raumtemp. rühren und tropfte dann bei Raumtemp. 6,2 g (9,66 mmol) Hydrolyseprodukt 49a in 250 ml Methylenchlorid zu. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde mit Methylenchlorid verdünnt, über Celite abgesaugt und der Rückstand gründlich mit Methylenchlorid ausgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester = 1 : 1 aufgenommen und erneut über Celite abgesaugt. Einengen im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel Cyclohexan/Essigester = 8 : 2 ergab 5,34 g (8,34 mmol, 86%) Laktone 50a.

MS : C₃₉H₄₅FO₄Si, 640 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1,1 (s, 9H, t-Bu), 1,8—2,9 (m, 14H, —CH₂— und —CH—), 3,9 (m, 4H, —OH—), 4,4 und 5,1 (jeweils m, je 1H, Methin-H), 6,7—7,8 (m, 16H, arom. H)

In Analogie zu Beispiel 50a wurden aus den Beispielen 49b—49a die in Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 50b—50a hergestellt.

Umsetzung von Verbindungen der Formel VI zu Verbindungen der Formel I

Beispiel 51a:

6(S)-[4,6-Dimethyl-2-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]phenoxy-methyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-4(R)-hydroxy-2H-pyran-2-on (51a)


950 mg (1,48 mmol) Silylverbindungen 50a wurden bei Raumtemp. in 60 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 355 mg (5,92 mmol) Eisessig versetzt. Anschließend wurden 1,4 g (4,44 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat zugegeben. Nach 16 h Raumtemp. wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wurde nach einem mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wusch man einmal mit Wasser. Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 1 : 1) ergab 470 mg (1,17 mmol, 79%) Hydroxylaktone 51a.


MS : C₂₃H₂₇FO₅, 402 (M⁺), 384 (M⁺ - H₂O).


¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ = 1,82 (breit, 1H, OH), 2,00—2,20 (m, 4H, Methylen-H), 2,25 und 2,27 (jeweils s, je 3H, —CH₃), 2,68—2,83 (m, 4H, Ar—CH₂ und —CH₂CO), 3,88—4,01 (m, 4H, —OH₂), 4,50 und 5,00 (jeweils m, je 1H, Methin-H), 6,80—7,10 (m, 6H, arom. H).


In Analogie zu Beispiel 51a wurden aus 50b—50aa die in Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 51b—51aa erhalten.

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_2 \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

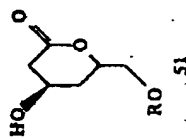
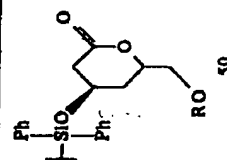
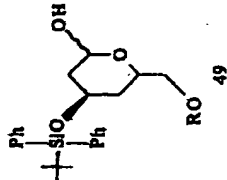
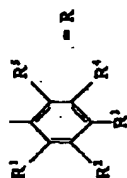
b 

c 

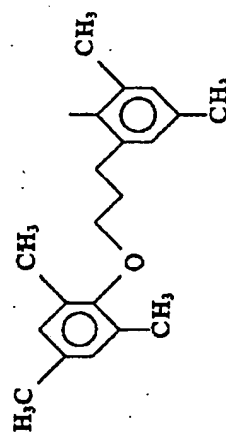
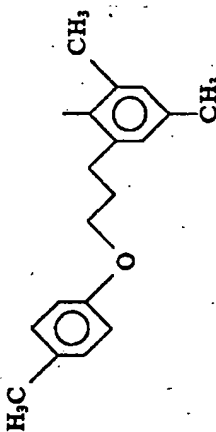
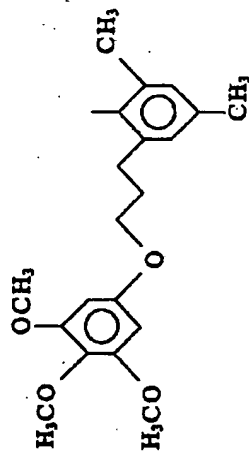
d 

e 

Fortsetzung



f

MS: $C_{42}H_{52}O_8Si$

712

DC: 0,29 (1)

MS: $C_{43}H_{54}O_8Si$

714, 696

MS: $C_{28}H_{34}O_8$, 474, 456

1H -NMR (270 MHz): 2,0-2,2 (m, 4H, $-CH_2-$), 2,28 (s , 6H, $-CH_3$), 2,6-2,8 (m, 4H, $Ar-CH_2-$), 3,80-4,01 (m, 13H, OCH_3 , $-OCH_2-$), 4,5 (m, 1H, Methin-H), 5,0 (m, 1H, Methin-H), 6,20 und 6,88 (jeweils s, je 2H, arom. H)

DC: 0,40 (1)

MS: $C_{40}H_{48}O_3Si$

636

MS: $C_{24}H_{30}O_5$

398, 380

DC: 0,35 (2)

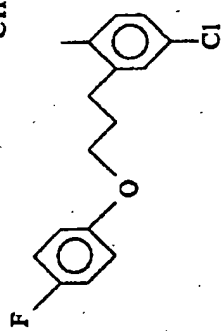
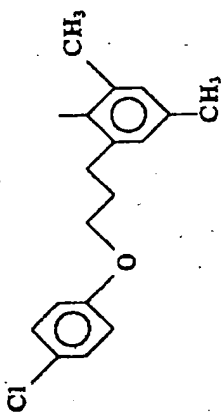
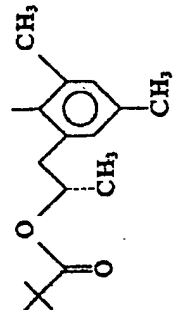
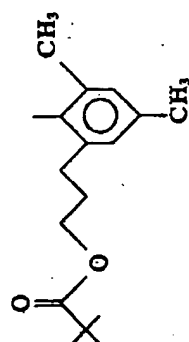
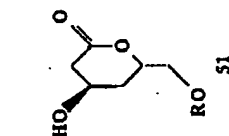
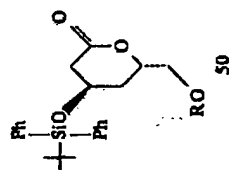
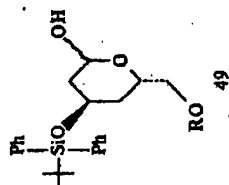
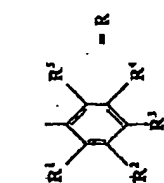
MS: $C_{42}H_{52}O_3Si$

664

MS: $C_{28}H_{34}O_5$

426, 408

Fortsetzung



DC: 0,49 (1)

MS: $C_{38}H_{50}O_6Si$

632

MS: $C_{38}H_{50}O_6Si$

630

MS: $C_{22}H_{32}O_6$, 392

1H -NMR (60 MHz): 1,5 (s, 9H, t-Bu),
1,5-2,8 (m, 14H, $-CH_2-$, $-CH_2-$),
3,8-4,3 (m, 4H, $-OCH_2-$), 4,5 und 5,0 (jeweils m,
je 1H, Methin-H), 6,8 (7s , 2H, arom. H)

DC: 0,51 (1)

MS: $C_{38}H_{50}O_6Si$

630, 573

MS: $C_{22}H_{32}O_6$, 392,

1H -NMR (60 MHz): 1,0-3,0 (m, 24H, t-Bu,
 $-CH_3$, $-CH_2-$), 4,0 (m, 2H, $-OCH_2-$)
4,5 (m, 1H, Methin-H), 5,1 (m, 2H, Methin-H),
6,8 (7s , 2H, arom. H)

DC: 0,42 (1)

MS: $C_{39}H_{49}ClO_5Si$

656

MS: $C_{23}H_{27}ClO_5$

418, 400

DC: 0,29 (2)

MS: $C_{37}H_{40}ClFO_5Si$

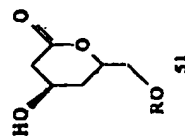
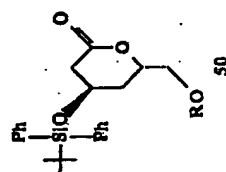
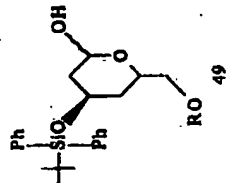
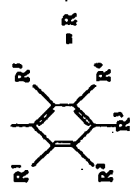
646, 589

MS: $C_{21}H_{22}ClFO_5$, 408, 390

1H -NMR (60 MHz): 1,9-2,3 (m, 4H, $-CH_2-$),
2,6-3,0 (m, 4H, $-CH_2-$), 3,8-4,2 (m, 4H, $-OCH_2-$),
4,5 und 5,0 (jeweils m, je 1H, Methin-H),
6,5-7,3 (m, 7H, arom. H)

Fortsetzung

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



m

DC: 0,19 (3)

MS: $C_{31}H_{43}FO_5Si$ MS: $C_{22}H_{32}FO_5$, 388

¹H-NMR (60 MHz): 1,7 (3H, s, -CH₃),
1,9-2,1 (m, 4H, -CH₂-), 2,6-2,8 (m, 4H, -CH₂-),
3,9 (t, 2H, -OCH₂-), 4,1 (d, 2H, -OCH₂-),
4,4 und 5,0 (jeweils m, je 1H, Methin-H),
6,7-7,1 (m, 7H, arom. H)

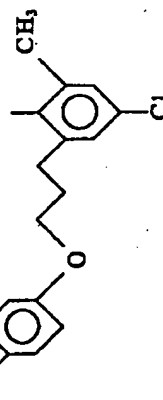
n

DC: 0,30 (2)

MS: $C_{33}H_{42}ClFO_5Si$ MS: $C_{22}H_{24}ClFO_5$

422, 404

660



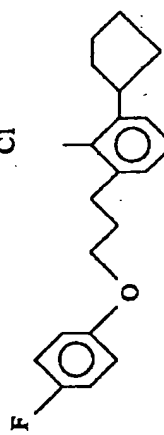
o

DC: 0,38 (2)

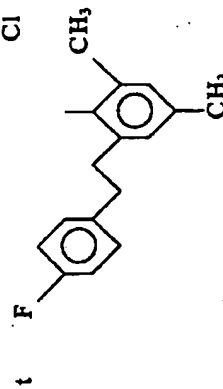
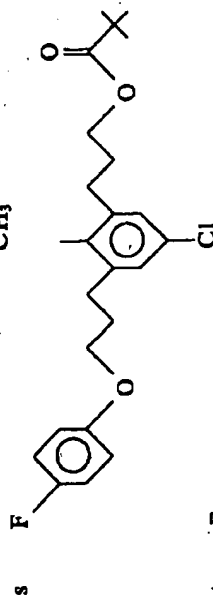
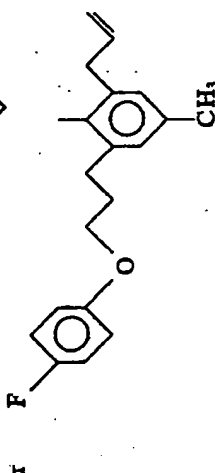
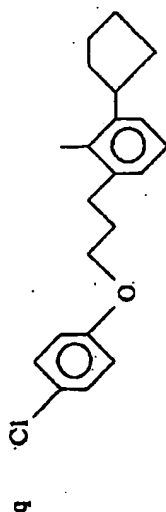
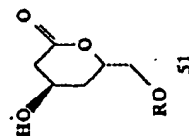
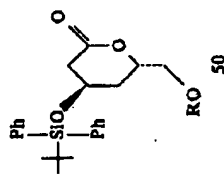
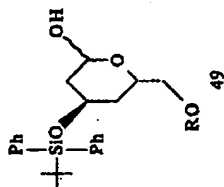
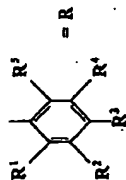
MS: $C_{40}H_{44}ClFO_5Si$ MS: $C_{24}H_{26}ClFO_5$, 448

¹H-NMR (270 MHz): 2,00-2,2 (m, 4H, -CH₂-),
2,65-2,84 (m, 4H, -CH₂-), 3,40 (d, 2H, Ar-CH₂),
3,88-4,00 (m, 4H, -OCH₂-), 4,5 (m, 1H, Methin-H),
4,95-5,16 (m, 3H, allyl-H und Methin-H),
5,83-6,01 (m, 1H, allyl-H), 6,80-7,09 (m, 6H, arom. H)

p



Fortsetzung



DC: 0,22 (3)
MS: $C_4H_7FO_3Si$
666, 609

DC: 0,46 (2)
MS: $C_5H_8ClFO_3Si$
731, 629

DC: 0,18 (4)
MS: $C_3H_4FO_4Si$
612 (M^+)
594

MS: $C_{22}H_{33}FO_4$, 372, 354

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):
2,00–2,25 (m, 2H, $-CH_2-$), 2,25 (m* , 6H, $-CH_3$),
2,61–2,85 (ABX, 2H, $-CH_2-$), 2,85 (m* , 4H,
 $-CH_2CH_2-$), 3,84 u. 3,94 (jeweils dd, je 1H, $-OCH_2-$),
4,52 (m, 1H, Methin-H), 5,00 (m, 1H, Methin-H),
6,81 und 6,86 (jeweils s, je 1H, arom. H),
6,90–7,20 (m, 4H, arom. H)

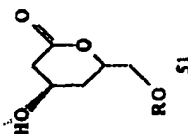
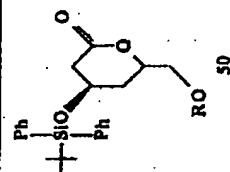
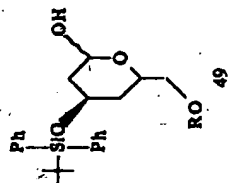
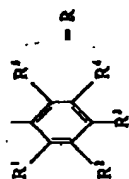
MS: $C_{25}H_{39}FO_5$, 428

2,0–2,20 (m, 4H, Methylen-H), 2,25 (s, 3H, $-CH_3$),
2,65–2,82 (m, 4H, Methylen-H),
3,39 (d, 2H, allyl-Methylen-H),
3,85–4,00 (m, 4H, $-OCH_2-$), 4,5 (m, 1H, Methin-H),
4,93–5,11 (m, 3H, Methin-H und olefin-H),
5,95 (m, 1H, olefin-H), 6,80–7,00 (m, 6H, arom. H)

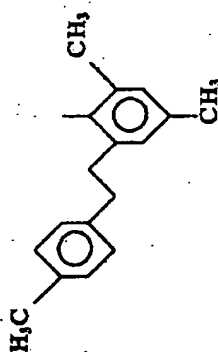
MS: $C_{29}H_{36}ClFO_7$, 550, 532, 448

1H -NMR (270 MHz): 1,2 (s, 9H, t-Bu),
1,90–2,18 (m, 6H, $-CH_2-$), 2,60–2,81 (m, 6H, $-CH_2-$),
3,91–4,16 (m, 6H, $-OCH_2-$),
4,50 und 5,0 (jeweils m, je 1H, Methin-H),
6,80–7,08 (m, 6H, arom. H)

Fortsetzung



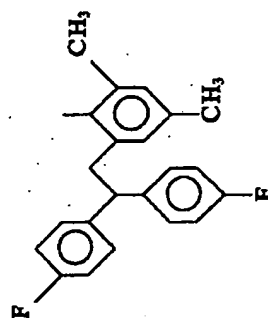
u



DC: 0,22 (4)

MS: $C_{23}H_{28}O_4$
368, 350

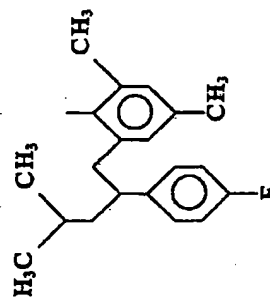
v



DC: 0,15 (4)

MS: $C_{44}H_{46}F_2O_4Si$
704, 702
647

w



DC: 0,18 (4)

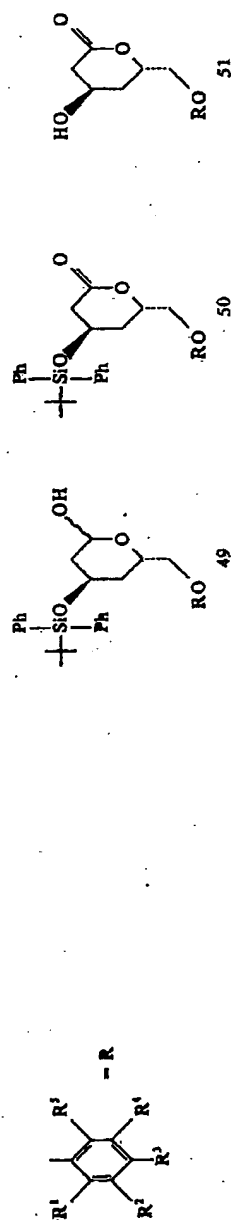
MS: $C_{42}H_{51}FO_4Si$
666, 609MS: $C_{28}H_{28}F_2O_4$, 466, 448

1H -NMR (270 MHz): 1,90–2,10 (m, 2H, $-CH_2-$),
2,11 und 2,22 (jeweils s, je 3H, $-CH_3$),
2,65 (d, 2H, $ArCH_2-$), 3,15–3,32 (m, 2H, $-CH_2-$),
3,80 (ABX, 2H, OCH_2), 4,25 (t, 1H, Methin-H),
4,40 (m, 1H, Methin-H), 4,92 (m, 1H, Methin-H),
6,52 und 6,80 (jeweils s, 1H, arom. H),
6,85–7,20 (m, 8H, arom. H)

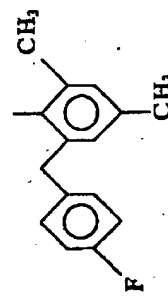
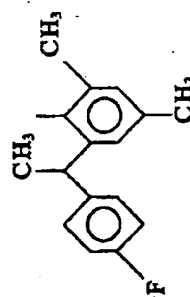
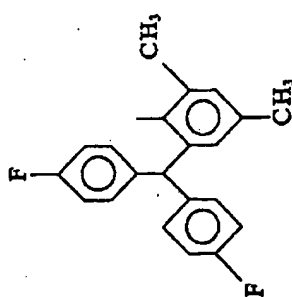
MS: $C_{28}H_{33}FO_4$, 428, 410

1H -NMR (270 MHz): 0,75–0,90 (dd, 6H, $-CH_3$),
1,20–1,70 (m, 3H, $-CH_2-$ und Methin-H),
2,01–2,30 (m, 8H, $-CH_2-$ und $-CH_2-$),
2,60–3,00 (m, 5H, $-CH_2-$ und Methin-H),
3,70–3,95 (m, 2H, OCH_2), 4,51 (m, 1H, Methin-H),
5,00 (m, 1H, Methin-H), 6,55 und 6,80 (jeweils s,
je 1H, arom. H), 6,85–7,10 (m, 4H, arom. H)

Fortsetzung



DC: 0,13 (4)

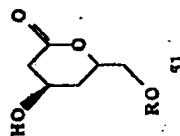
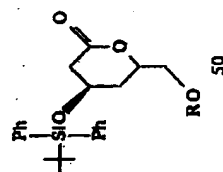
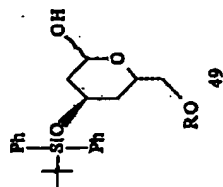
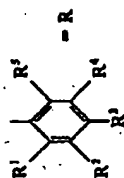
MS: $C_{21}H_{23}FO_4$, 358

1H -NMR (270 MHz): 1,96–2,20 (m, 2H, Methylen-H),
 2,23 und 2,27 (jeweils s, je 3H, $-CH_3$),
 2,60–2,80 (ABX, 2H, Methylen-H),
 3,78–3,92 (ABX, 2H, $-OCH_2-$),
 3,95 (s, 2H, $-CH_2-$), 4,48 (m, 1H, Methin-H),
 4,95 (m, 1H, Methin-H), 6,73 und 6,89 (jeweils s,
 je 1H, arom. H), 6,90–7,20 (m, 4H, arom. H)

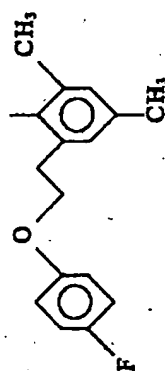
MS: $C_{37}H_{41}O_4FSi$ 596
539

DC: 0,22 (3)

Fortsetzung



aa



DC-Laufmittel 1: Cyclohexan/Essigester = 4:1
 2: Cyclohexan/Essigester = 3:1
 3: Cyclohexan/Essigester = 5:1
 4: Cyclohexan/Essigester = 9:1

DC: 0,24 (1)
 MS: $C_{18}H_{19}FO_3Si$

628
 610

MS: $C_{18}H_{19}FO_3Si$

626
 569

MS: $C_{22}H_{23}FO_3$, 388, 370

1H -NMR (270 MHz): 2,0–2,25 (m, 2H, Methylen-H),
 2,27 (d^q), zus. 6H, -CH₃), 2,61–2,80 (ABX, 2H,
 Methylen-H), 2,96–3,15 (m, 2H, Methylen-H),
 3,90–4,05 (ABX, 2H, -CH₂O-), 4,13 (t, 2H, -OCH₂-),
 4,50 (m, 1H, Methin-H), 5,0 (m, 1H, Methin-H),
 6,80–7,00 (m, 6H, arom. H)

Beispiel 52 1:

3 (R), 5 (S)-Dihydroxy-6-[4-chlor-2-[3-(4-fluorphenoxy)-propyl] phenoxy] hexansäure Natriumsalz (52 1)

200 mg (0,49 mmol) Lakton 51 1 wurden in 15 ml Tetrahydrofuran mit 4,6 ml 0,1 n wäßriger Natronlauge (0,46 mmol) versetzt. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Toluol versetzt und einrotiert. Kristallisation mit Diisopropylether ergab 175 mg (0,39 mmol, 80%) Natriumsalz 52 1.

Schmp.: 215°C (Zers.)

¹H-NMR (270 MHz, D₂O) : δ = 1,75, 2,00, 2,35 und 2,78 (jeweils m, je 2H, Methylen-H), 3,80–4,20 (m, 6H, –OCH₂– und Methin-H), 6,80–7,25 (m, 7H, arom. H).

In Analogie zu Beispiel 52 1 wurden die entsprechenden Natriumsalze aus den Hydroxylaktonen 51 a–51aa (Tabelle 5) hergestellt. In einigen Fällen wurde an Stelle von Tetrahydrofuran Methanol als Lösungsmittel verwendet.

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY